

(51)Int.Cl.  
G 0 1 N 21/35  
A 6 1 B 5/14  
G 0 1 N 33/483

識別記号  
3 1 0

F I  
G 0 1 N 21/35  
A 6 1 B 5/14  
G 0 1 N 33/483

Z  
3 1 0  
C

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 33 頁)

(21)出願番号 特願平9-527784  
(86) (22)出願日 平成9年(1997)1月31日  
(85)翻訳文提出日 平成10年(1998)7月31日  
(86)国際出願番号 PCT/US97/01370  
(87)国際公開番号 WO97/28438  
(87)国際公開日 平成9年(1997)8月7日  
(31)優先権主張番号 08/596,409 *claiming a priority*  
(32)優先日 1996年2月2日  
(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 インストゥルメンテーション メトリック  
ス, インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 アリゾナ 85284, テン  
ブ, テクノロジー サークル 2085, スイ  
ート 102  
(72)発明者 カリル, ガマル  
アメリカ合衆国 ワシントン 98008, レ  
ッドモンド, エヌ. イー. 24ティーエイチ  
ストリート 17717  
(74)代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 非侵襲性近赤外分光法における多重スペクトル分析のための方法および装置

(57)【要約】

近赤外領域での多重スペクトル分析を用いてサンプル中に存在する分析物濃度を決定する方法および装置が記載される。約1100～3500nmの範囲における、複数の、異なる、非重複の波長領域を含む入射光が、サンプルをスキャンするために使用される。サンプルから出現する拡散的反射光が検出され、そして分析物濃度を示唆する値が、ケモメトリック技術の適用により得られる。波長のそれぞれの非重複領域から得られる情報は、バックグラウンド干渉を除くために、相互相關され得る。

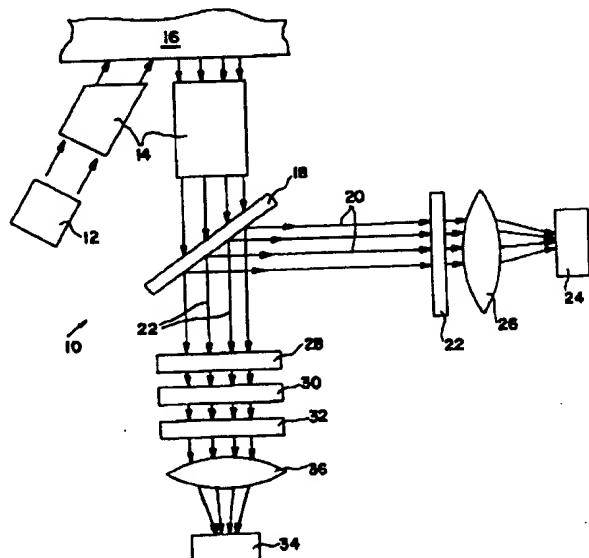


FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

1. サンプル中の分析物濃度を決定するための装置であって、以下を備える装置：
  - (a) 該サンプルを入射光で照射するための手段であって、該入射光が、近赤外スペクトルにおける波長のスペクトル領域であって、複数の、異なる、非重複のスペクトル領域を含む、手段；
  - (b) 該サンプルから出現する反射光を集め、そして該反射光を第1および第2光路に向けるための手段であって、ここで、該第1光路が、波長の第1スペクトル領域からの放射光を含む、手段；
  - (c) 該第1光路に配置される第1フィルター手段であって、ここで、該第1フィルター手段が、該分析物濃度と実質的に相関性のない放射光を選択的に通過し得る、手段；
  - (d) 該第1フィルター手段から出現する選択的に通過された放射光を受容し、そして、該放射光を、該放射光の強度を表示するシグナルに変換するための第1検出手段；
  - (e) 該第2光路に配置される調整可能なフィルター手段であって、ここで、該調整可能な手段が、該第2光路における該放射光の強度を減衰する、手段；
  - (f) 該調整可能なフィルター手段から出現する、減衰された放射光を受容し得、そしてそこから1以上の別々の波長を選択的に通過し得る、主要分析物フィルター手段であって、該1以上の別々の波長が、該分析物濃度に特異的に相関する、手段；
  - (g) 該主要分析物フィルター手段から出現する該1以上の別々の波長を受容し得、そして該別々の波長の強度をそれぞれ減衰し得る、第2フィルター手段；および
  - (h) 該第2フィルターから出現する該減衰された別々の波長を受容し、そして該検出波長を、該波長の強度を表示するシグナルに変換するための第2検出手段。

2. 前記第1フィルター手段が、通過幅の狭いフィルターを備える、請求項1に

記載の装置。

3. 前記調節可能なフィルター手段が、フィルター系における相関フィルターと協同的に使用されるニュートラルフィルターを備える、請求項2に記載の装置。
4. 前記第1検出手段から得られる前記シグナルが、前記調節可能なフィルター手段により生じる減衰を調節するために使用される、請求項3に記載の装置。
5. 前記第2フィルター手段が、フィルター系における相関フィルターと協同的に使用されるニュートラルフィルターを備える、請求項1に記載の装置。
6. 前記第2フィルター手段により生じる前記減衰が、重み係数を用いて規格化される、請求項5に記載の装置。
7. サンプル中の前記分析物濃度を決定するための装置であって、以下を備える装置：
  - (a) 放射光を発光し得る供給源であって、該放射光が、前記近赤外スペクトルにおける、複数の、異なる、非重複のスペクトル領域を含む、供給源；
  - (b) (a)部の該供給源により発光された放射光を、第1および第2ビーム経路に分けるための手段；
  - (c) 該サンプルを、該第1ビーム経路において該放射光で照射し、それによって、反射光を得るための手段；
  - (d) 該サンプルから出現する該反射光を集め、そして該反射光を反射光路に向けるための手段；
  - (e) 該反射光路に配置される第1光学変換セルであって、該第1セルは、第1正相関フィルター手段を備え、該第1正相関フィルター手段は、該反射光を受容し、そして該反射光からの1以上の波長を強調するよう適応された吸収特性を有し、ここで、該1以上の波長が、該サンプル中の該分析物濃度と高い相関性を有する、第1光学変換セル；
  - (f) 該1以上の強調された波長を該第1光学変換セルから受容し、そして該波長を、該強調された波長の強度を表示するシグナルに変換するための手段；
  - (g) 該第2ビーム経路に配置された第2光学変換セルであって、該第2セルは、ニュートラルフィルター手段を備え、該ニュートラルフィルター手段が、該

第2ビーム経路からの該放射光の強度を、選択された近赤外波長範囲にわたって等しく減衰するのに十分な吸収特性を有する、第2光学変換セル；

(h) 該第2光学変換セルからの減衰された放射光を受容し、そして該放射光を、放射光の該強度を表示するシグナルに変換するための手段；および

(i) 手段(f)および(h)により生じたシグナルを用いて、該サンプル中の該分析物濃度を計算するための手段。

8. 前記第2光学変換セルが、第2正相関フィルター手段を備え、該第2正相関フィルター手段は、前記第1正相関フィルター手段と同じ吸収特性を有する、請求項7に記載の装置。

9. 前記サンプル中の前記分析物濃度を計算するための手段が、手段(f)および(h)により生じたシグナルを、前記供給源から出現する前記放射光と前記サンプルから出現する対応する放射光との前記強度比を示唆するデジタルシグナルに変換する、請求項7に記載の装置。

10. 前記サンプル中の前記分析物濃度を計算するための手段が、手段(f)および(h)により生じた前記シグナルにケモメトリックスアルゴリズムを適用するための手段を備える、請求項7に記載の装置。

11. 前記第1正相関フィルター手段が、複数の層を含み、各層は、該フィルター手段が、前記分析濃度と高い相関を有する波長群を強調するような選択された吸収特性を有する、請求項7に記載の装置。

12. サンプル中の分析物濃度を決定するための装置であって、以下を備える装置：

(a) 放射光を発光し得る供給源であって、該放射光が、近赤外スペクトルにおける波長のスペクトル領域であって、複数の、異なる、非重複のスペクトル領域を含む、供給源；

(b) 該供給源により発光された放射光を、第1および第2ビーム経路に分けるための手段；

(c) 該サンプルを、該第1ビーム経路において該放射光で照射し、それによって、反射光を得るための手段；

(d) 該サンプルから出現する該反射光を集め、そして該反射光を反射光路に向けるための手段；

(e) 該反射光路に配置される第1光学変換セルであつて、該第1セルは、第1正相関フィルター手段を備え、該第1正相関フィルター手段は、該反射光を受容し、そして該反射光からの1以上の波長を強調するように適応された吸収特性を有し、ここで、該1以上の波長が、該サンプル中の該分析物濃度と高い相関性を有する、第1光学変換セル；

(f) 該1以上の強調された波長を該第1光学変換セルから受容し、そして該波長を、該強調された波長の強度を表示するシグナルに変換するための手段；

(g) 該第2ビーム経路に配置された第2光学変換セルであつて、該第2光学変換セルは、第2正相関フィルター手段を備え、該第2正相関フィルターが、第1正相関フィルター手段と同じ吸収特性を有する、第2光学変換セル；

(h) 該第2光学変換セルからの減衰された放射光を受容し、そして該放射光を、放射光の該強度を表示するシグナルに変換するための手段；および

(i) 手段(f)および(h)により生じた該シグナルを用いて、該サンプル中の該分析物濃度を計算するための手段。

13. 前記第1正相関フィルター手段が、複数の層を含み、各層は、前記フィルター手段が、前記分析物濃度と高い相関を有する波長群を強調するような選択された吸収特性を有する、請求項12に記載の装置。

14. 前記第1および第2正相関フィルター手段由来の少なくとも1層の前記吸収特性が、重み係数を用いて規格化される、請求項13に記載の装置。

15. 前記重み係数が、ケモメトリック技術を用いて得られる、請求項6または14に記載の装置。

16. 前記重み係数が、前記分析物の吸収スペクトルの回転主成分分析を用いて得られる、請求項15に記載の装置。

17. 前記入射光の波長が、約1100～3500nmの範囲である、請求項1に記載の装置。

18. 前記供給源により発光される前記放射光の波長が、約1100～3500nmの範囲

である、請求項7または12に記載の装置。

19. 前記サンプルが生体組織を包含し、そして前記分析物が血中有機分析物を包含する、請求項1、7または12のいずれか1項に記載の装置。

20. 前記血中分析物が、グルコース、尿素(BUN)、脂質、ビリルビン、およびエチルアルコールからなる群から選択される、請求項19に記載の装置。

21. 前記血中分析物がグルコースである、請求項20に記載の装置。

### 【発明の詳細な説明】

非侵襲性近赤外分光法における多重スペクトル分析のための方法および装置

#### 技術分野：

本発明は、多重スペクトル分析を用いてサンプル中の標的分析物の濃度を決定するための方法および装置に関する。本発明は、広範囲の化学分析物（特に、血液分析物の非侵襲的分光光度（spectrophotometric）分析）における適用を見出す。

#### 発明の背景：

血液構成成分の濃度の測定は、ヒト被験体における病状および疾患の診断および処置における種々の手順における用途を見出す。1つの重要な用途は、血糖の測定である。詳細には、血糖濃度は、糖尿病に罹患する人において定期的にモニターされるべきであり、およびインシュリン依存糖尿病またはⅠ型糖尿病では、1日数回、血糖をモニターすることがしばしば必要である。さらに、血中コレステロール濃度の測定により、冠動脈疾患に罹患する人の処置または予防に関する重要な情報が得られ、そしてピリルビンおよびアルコールのような他の血中有機分析物（organic blood analyte）の測定は種々の診断に関して重要である。

最も正確であり、かつ広く実施される血中分析物濃度を得る方法は、患者からの血液採取を伴い、この血液は、次いで、高精度かつ感受性のアッセイ技術を用いる実験室においてか、またはより精度の劣る自己試験方法の使用によるかのいずれかで分析される。特に、従来の血糖モニタリング方法は、各試験のために血液サンプルを抜き取り（例えば、指先の切開により）、そしてグルコメーター（glucometer）（グルコース濃度を読む分光器）または比色校正方法を用いてグルコースレベルを読むことを糖尿病患者（diabetic）に要求する。このような侵襲的な血液採取は、糖尿病患者に痛みとうんざりする負担とを生じ、そして、特に、必要とされる試験頻度を考慮すると、糖尿病患者を感染の可能性に曝す。これらの考慮は、糖尿病患者によるモニタープロセスの低減を導き得る。

従って、血中分析物濃度（特に、糖尿病患者による血糖モニターに関して）を非侵襲的に測定するための単純かつ正確な方法およびデバイスに関して、当該技

術分野において認識される必要性が存在する。問題への1つのアプローチは、近赤外（near-IR、すなわち「NIR」）分析についての従来方法の使用を伴い、ここで、1以上の特定の波長での吸収測定が、分析物に特有な情報を所定のサンプルから導き出すために使用される。

液体サンプルの近赤外吸収スペクトルは、そのサンプルの種々の有機構成成分に関する多量の情報を含む。具体的には、有機分子構造（例えば、炭素-炭素、炭素-水素、炭素-窒素、および窒素-水素化学結合）に関連する振動、回転および伸縮エネルギーにより、近赤外領域（この領域は検出可能であり、そのサンプル中に存在する種々の有機構成成分の濃度に関し得る）での振動を生じる。しかし、複合サンプルマトリックスに関して、近赤外スペクトルはまた、分析物間の構造の類似性、分析濃度の相対的レベルをある程度原因とする検出可能な量の干渉を含み、これは、分析物と、特定の系に固有の電気的および化学的「ノイズ」の大きさとの間の関係を干渉する。このような干渉は、近赤外分光法を用いて得られる、液体サンプル分析物の濃度を決定するための測定の効率および精度を減じる。しかし、多くの近赤外デバイスおよび方法が記載されており、非侵襲性血中分析物の決定が提供されている。

米国特許第5,360,004号（Purdyら）は、血中分析物濃度を決定するための方法および装置を記載し、ここでは、身体部分が、2以上の異なるバンドの連続波長入射光を含む放射光で照射される。Purdyらは、水についてのNIR吸収スペクトルにおける2つのピーク（約1440および1935nmに生じる）での放射光を特異的に遮断するためのろ過技術を強調する。このような選択的な遮断は、照射される身体部分における水による放射光の吸収が原因であり得る加熱効果を避けるために行われる。

対照的に、米国特許第5,267,152号（Yangら）は、非侵襲性デバイス、およびNIR水吸収ピーク（例えば、「水透過ウインドウ（water transmission window）」（これは、1300～1900nmの波長を含む））を含むIRスペクトル部分のみを使用して血糖濃度を測定する方法を記載する。任意に制御された光が、組織供給

源に向けられ、次いで、積分球により集められる。集められた光は分析され、保

存された参照校正曲線を用いて血糖濃度が計算される。

デバイスはまた、複合サンプル中の分析物濃度の決定における使用についても記載されている。

例えば、米国特許第5,242,602号 (Richardsonら) は、水性系を分析して複数の活性または不活性な水処理成分を検出する方法を記載する。この方法は、200～2500nmの範囲にわたる、成分の吸収または発光スペクトルの決定、および得られたスペクトルデータのセグメントを抽出し、複数の性能指標 (performance indicator) を定量するためのケモメトリックスアルゴリズムの適用を伴う。

米国特許第5,252,829号 (Nygaardら) は、赤外減衰測定技術 (infrared attenuation measuring technique) を用いるミルクサンプル中の尿素濃度を測定するための方法および装置を記載する。部分最小二乗アルゴリズム、主成分回帰、多重線形回帰、または人工神経ネットワーク学習 (artificial neural network learning) を用いて公知の成分のスペクトル成分を決定するために、多変数技術が行われる。校正は、目的の分析物シグナルを遮断する成分の寄与を説明することによって行われる。従って、Nygaardらは、より正確な測定を得るために、赤外減衰による複数の分析物の測定技術およびバックグラウンド分析物の影響を補償する技術を記載する。

米国特許第4,975,581号 (Robinsonら) は、生物学的サンプル中の分析物濃度を、公知の分析物濃度とサンプルとの間の赤外エネルギー吸収の比較 (すなわち、いくつかの波長における吸収の差) に基づいて決定する方法および装置を記載する。この比較は、部分最小二乗分析または他の多変数技術を用いて行われる。

米国特許第4,882,492号 (Schlager) は、血中分析物濃度を非侵襲的に決定するための方法および装置を記載する。変調IR放射光は、組織サンプル (例えば、耳たぶ) に対して向けられ、そして組織を通過させるかまたは標的分析物 (グループ) によりスペクトル的に変調される皮膚表面に当てられる。スペクトル的に変調された放射光は、次いで分裂し、ここで、一部が負相関セルに向けられ、他方は参照セルに向けられる。これらのセルを通過する放射光の強度が比較され、サンプル中の分析物濃度を決定する。

米国特許第4,306,152号 (Rossら) は、濁ったサンプルまたは他の方法では分析困難な液体サンプルにおける測定精度でバックグラウンド吸収（すなわち、流体サンプルの全レベル光学吸収またはベースレベル光学吸収）の効果を最小にするように設計された光学的流体分析器を記載する。この装置は、目的のサンプル成分の特徴的な光学吸収での光学シグナル、およびおよそのバックグラウンド吸収に対して選択された波長での別のシグナルを測定し、次いで、引き算して分析物依存シグナルのバックグラウンド成分を減じる。

上記方法およびデバイスを用いて得られた情報の精度は、バックグラウンド（すなわち、非分析物、サンプル構成成分（これもまた、近赤外領域に吸収スペクトルを有する））により生じるスペクトルの干渉により制限される。適切なレベルのバックグラウンドノイズは、特に非常に微量の分析物が存在する場合に、固有のシステム制限を象徴する。この制限を考慮すると、シグナル対ノイズ比を改善するための試みが行われている（例えば、水の吸収ピークを避けて増大した放射光強度の使用を可能にすることにより、分析されるべきスペクトル情報量を減じることにより、またはバックグラウンド吸収の近似に基づく引き算または補償技術の使用により）。このような技術はいくつかの改善を提供するが、液体マトリックス中の分析物濃度を（特に、血糖モニタリングに関して）より高精度に決定し得る方法および装置の必要性が依然存在する。

#### 発明の開示：

従って、本発明の第1の目的は、種々のバックグラウンドマトリックスを有し、そしてさらに実質的な成分干渉をおそらく有するサンプル中に存在する分析物の濃度を決定する方法を提供することにより、当該技術分野における上記必要性に取り組むことである。本方法は、サンプル中に存在する種々の成分間の構造の類似性、分析物濃度の相対的強度、ならびに種々のサンプル成分および計器変動により与えられるスペクトルの干渉によるものである。

本方法は、概して以下を包含する：（1）近赤外領域におけるいくつかの異なる非重複の波長領域を同定する工程であって、これらの波長領域は、分析物濃度と高い相関性を有する；（2）これらの領域を含む入射光でサンプルを照射し、

サンプル構成成分との相互作用によりスペクトル的に減衰される放射光を得る工程；（3）スペクトル的に減衰された放射光を検出する工程；（4）非重複の波長領域における波長にて、スペクトル的に減衰された放射光の強度を測定する工程；および（5）該測定を相関させて、分析物の濃度を示唆する値を得る工程。

本発明の目的はまた、種々のバックグラウンドマトリックスおよび実質的な成分干渉を有するサンプル中に存在する分析物濃度を決定するための分光光度装置を提供することである。この装置は、多重スペクトル分析において、分析物に特異的なシグナルおよび計器バックグラウンドノイズに関連しスペクトル情報を干渉するシグナルを含むスペクトル情報を得るために使用される。ケモメトリックス技術は、分析物に特異的な情報と分析物濃度との相関性を強調し得るフィルター要素を設計するため、および分析物濃度値を決定し得るシステムアルゴリズムを得るために使用される。

本発明1つの局面では、分析物に特異的な情報と分析物濃度との相関性を強調し得る特別の光学変換セルを備える装置が提供される。この特別の光学変換セルは、選択された分析物の濃度と高い相関性を有する波長を選択的に強調するよう適応された正相関フィルターを有する。強調された波長は、情報を受容し、そしてこの情報を波長の強度を表示するシグナルに変換する手段に連絡される。

#### 図面の簡単な説明：

図1は、本発明に従って構築された装置の概略図である。

図2は、本発明に従って構築された相関分光装置の概略図である。

図3は、インビボグルコース耐性研究において取り込まれた時間依存性スキャンを例示するグラフである。

図4は、本発明の方法を用いて行われた血糖濃度の非侵襲的決定により得られた結果からのグラフを示す。

#### 発明を実施するための方法

本発明を詳細に記述する前に、本発明が、変化し得るものとして記載されたデバイスまたは方法の特定の構成部品に限定されないことが理解されるべきである。

本明細書中で使用される用語は特定の実施態様のみを記述する目的であり、そして制限されることを意図しないこともまた理解されるべきである。明細書および添付の請求の範囲において用いられる場合、文脈が明らかに他を指示しなければ、単数形「a」、「an」、および「the」は複数の言及を含むことが注意されるべきである。それゆえ、例えば、「分析物」の言及は分析物の混合物を含み、「光学変換セル」の言及は2つ以上の光学変換セルを含み、「放射光を反射的に透過するための手段」は2つ以上のこのような手段を含み、「波長」は2つ以上の波長を含み、「ケモメトリックスアルゴリズム」は2つ以上のアルゴリズムを含むなどである。

本明細書中および以下の請求の範囲において、言及は以下の意味を有するよう定義されるべき多数の用語になされる：

「ケモメトリックス」は、化学分析の適用における数学的、統計的およびパターン認識技術の適用をいう。例えば、Brownら(1990) *Anal. Chem.* 62:84-101を参照のこと。ケモメトリックスは、高度なシグナルプロセシングおよび校正技術を使用する非侵襲性の診断用機器の開発および使用の文脈において本明細書中で実行される。シグナルプロセシングは、分析的シグナルにおける物理的に有意な情報のアクセス性能を改良するために使用される。シグナルプロセシング技術の例として、フーリエ変換、第1および第2の導関数、およびデジタルまたは適応ろ過が挙げられる。

ケモメトリックスの文脈において、「校正」とは、数量化の目的のためにデータ測定を化学的濃度に関係づけるプロセスをいう。特に、ケモメトリックス方法を用いる統計的校正は、複雑なデータセットからの特定の情報を取り出すために使用され得る。このような校正の方法として、線形回帰、多重線形回帰、部分線形回帰、および主成分分析が挙げられる。他の適用において、校正は人工神経ネットワーク、遺伝子学的アルゴリズムおよび回転主成分分析を用いて実行され得る。

複雑な化学的マトリックスにおける1つ以上の成分に関する情報を検出する計測は、1つ以上の化学的成分に関して特定する情報を明らかにするために、分析アルゴリズム（例えば、ケモメトリックスを用いて誘導されたもの）を頼りにす

るべきである。ケモメトリックス技術を使用して、未知の値を校正された基準値およびデータベースと比較し、高度な形式のクラスタ分析を提供しそして未知のサンプルから統計的および数学的モデルにおける情報として使用され得る特徴を取り出し得る。

「主成分分析」(PCA)は、ケモメトリックス的技術の複雑なマトリックスにおける化学分析物の分光学的測定への適用において実行され得るデータ縮小方法の1つである。PCAは、別の成分からある成分を識別する情報を保持する間、大量の相互関係のある変数の次元の数を縮小するために使用される。この縮小は、相互関係のある変数のオリジナルセット(例えば、吸収スペクトル)の、オリジナルセットにおけるほとんどの情報を表す、関連のない主成分(PC)変数の実質的により小さなセットへの固有ベクトル変換を用いて実行される。変数の新規のセットは、第1のPCがオリジナル変数のすべてにおいて存在するほとんどの変数を保持しないように並べられる。例えば、Jolliffe, L.T., *Principal Component Analysis*, Springer-Verlag, New York (1986)を参照のこと。より詳細には、各PCは、オリジナルの測定変数すべての線形組み合わせである。第1のPCは、観察された変数の最も大きな分散方向のベクトルである。次のPCは、測定データの最も大きな変化を表すように、そして前に計算されたPCに直交するように、選択される。それゆえ、PCは、重要性の降下順に配置される。

用語「重み定数」は、部分最小二乗回帰および／または主成分回帰の波長係数、あるいは未知のサンプルに関して値(例えば、分析物濃度)を計算するために使用され得る任意の統計的校正から得られた任意の定数を含む。「波長重み係数」は、スペクトルデータからの波長特異的情報を強調し得る光学フィルター手段の構成において使用される重み定数の実施態様である。波長特異的情報は、分析を受けるサンプルに関連する所望の値(例えば、分析物濃度)を決定するために使用され得る。波長重み係数は、特定のフィルター密度(例えば、中性または波長特異的)、フィルター厚みなどとして具体化され得、このようなパラメータは上記の統計的校正技術を用いて決定される。

用語「光学変換セル」は、可視、紫外、または赤外スペクトル領域において入射光を部分的に吸収する、任意の光学的活性要素を包含し、ここで部分的吸収は

波長に関して選択的である。本発明の目的のために、光学変換セルは一般に、部分最小二乗または主成分回帰分析から誘導される吸収特性を有する光学フィルター手段を含む。光学フィルター手段は、選択された分析物濃度との高い相関を有する波長を選択的に強調するために使用される。「高い相関」または「密接な相関」は、特定波長における吸収スペクトルと特定の分析物濃度との間の定量的関係のことをいう。ここで、2つの変数は0.9以上の相関係数( $r$ )を有する。

「正相関フィルター」は、標的分析物に対応し、そして他の吸収分析物に対応しない特定波長の放射光を強調するのに十分な吸収スペクトルを有する光学フィルター手段である。そのため、正相関フィルターは、最適変換機能を提供し、こ $+1.0$ である)、そして特定のサンプルにおけるすべての他の干渉吸収分析物とは全く相関しない( $r$ は0.0である)。正相関フィルターの合成は、本明細書中においてケモメトリックス技術を用いて実施され、適切な波長重み係数を決定する。

「ニュートラルフィルター」とは、平らな吸収スペクトルを有する標準光学フィルター手段のことをいう。ニュートラルフィルターは、フィルター系における相関フィルターに関連して使用され得、重み係数を提供し、選択された波長における分析物による吸光度を減衰し、そしてさらにこの系によって提供された相関の精度を改良する。ニュートラルフィルターは、目的の範囲のすべての波長において等しく放射光を減衰するのに十分な吸収スペクトルを有し得る。

本明細書中において使用されるように、「水性媒体」は、水に関連する、水から生成されるかまたは水を含有する任意の基質を包含する。それゆえ、水性媒体は、水が主成分である媒体(すなわち、水が少なくとも約50%の量で存在する)、ならびに水が溶媒であるが約50%未満の量で存在する媒体を含む。水性媒体は、本明細書中において、哺乳動物組織を含むように特に定義される。

用語「血中分析物」とは、近IRの範囲を吸収する血液成分のことをいい、その測定方法は、患者のモニタリングまたはヘルスケアの提供において有用である。

本明細書中において使用されるように、用語「近赤外線」または「近IR」は、

約660nm～3500nmの範囲のスペクトルにおける放射光を含むが、代表的に約1050n

μ～2850nmの範囲において、そしてより代表的には約1100～約2500nmの範囲においてである。

用語「バックグラウンド吸収」は、分析されるべき水性サンプルの光学的吸収の全体またはベースレベルをいい、選択された成分の吸収は、1つ以上の特徴的波長で、ここから選択された成分の濃度を示す程度までそれる。バックグラウンド吸収のレベルが、多数の干渉成分が見出される複合水性媒体中のように、選択された成分の特徴的吸収に関して高い場合、目的の成分の特徴的波長における吸収のわずかな変化の大きさの正確な測定は、本明細書中に記載されたケモメトリックス技術の適用を必要とする。このことは特に、目的の成分の全体濃度が水性媒体に比べて低い適用（例えば、血中分析物の測定において）においてそのようである。

### 一般的方法

分光光度法が、近赤外放射光を用いる液体サンプル中の分析物の濃度の決定において提供される。先行技術に対して、本方法は、高度の精度で分析物濃度を決定するために使用され得る測定のセットを得るために、近赤外範囲に含まれるすべてのスペクトル情報を使用する。

本方法は以下の工程を含む：（1）近赤外における波長のいくつかの異なる非重複領域を選択する工程であって、ここで各領域はスペクトル領域を定義する工程、（2）選択されたスペクトル領域を含む近赤外光を用いてサンプルを照射し、減衰されたスペクトル的に改変された放射光を得る工程、（3）スペクトル的に減衰された放射光の強度を、選択されたスペクトル領域のそれぞれに含まれる1つ以上の波長で収集しつつ測定する工程、および（4）それぞれの測定を相関させ、分析物濃度の示す値を得る工程。

この方法を用いて得られたスペクトル情報は、数学的変換の組み合わせに供され、正確な分析物濃度値に達し得る。例えば、標準統計的技術（例えば、部分最小二乗（PLS）分析、または主成分回帰（PCR）分析）が特異的波長での放射光の吸光度を分析物構造および濃度に相関させるために使用され得る。PLS

技術は、例えば、Geladiら(1986) *Analytica Chimica Acta* 185:1-17に記載され

ている。PCR技術の記載に関して、Jolliffe, L.T., *Principal Component Analysis*, Springer-Verlag, New York(1986)が参考とされ得る。

従って、身体組織サンプルからの血中分析物濃度の決定における1つの方法は、1100～3500nmにわたる近赤外領域；特に1100～1350nmにわたる第1の領域、1430～1450nmまたは1930～1950nmにわたる第2の領域スパン、および2000～2500nmにわたる第3の領域からの波長の3つの非重複領域の選択を含み、ここで、各領域は「スペクトル領域」を定義する。第1の領域は、タンパク質および他の細胞成分が優位なスペクトル活性を示す波長を含み、第2の領域は水の吸収スペクトルによって支配され、そして第3の領域は有機分析物分子が顕著なスペクトル活性を示す波長を含む。これらの成分はまた、それらが優位種でないそれらの領域における吸収スペクトルに寄与する。従って、各領域から得られるスペクトル的に減衰された放射光は、統計的方法を用いて減少されなければならない大量の相互関連情報を含み、分析物特異的情報を得る。

本発明はまた、シグナルプロセシングの使用を含み、分析的シグナルにおける物理的に有意な情報のアクセス性能を改良する。それゆえ、特定の波長において得られたシグナルの強度値がプロセスされ、機器ノイズの影響を減少させ得る。次いで、プロセスされたシグナルは公知の統計的技術を用いる多変量の分析に供される。

データ縮小のPCA方法は、本発明の実施において使用される1つの好ましい方法であり、別の成分からある成分を識別する情報を保持する間、大量の相互関連のある変数の次元の数を減少する。データ縮小は、相互関連変数のオリジナルセット（例えば、吸収スペクトル）の、オリジナルセットにおけるほとんどの情報を表す、相関しない主成分（PC）変数の実質的により小さなセットへの固有ベクトル変換を用いて実行される。変数の新規のセットは、第1のPCは、オリジナルセットにおいて存在するほとんどの変化を保持しないように並べられる。

主成分ベクトルは、吸光度に関する平均値に対する直交性の回転によって変換され得、公知の波長と分析物に帰属し得る波長における吸光度の相対値との両方を得る。この分析を3つのスペクトルの領域のそれぞれから得られた情報におい

て実行し、線形アルゴリズムによって主成分ベクトルを相關し(cross-correlation)、そして干渉分析物の影響を除くために減算方法を用いることにより、システムアルゴリズムに使用して分析物濃度を決定し得る値が得られる。

多変量技術が、各スペクトル領域における特定波長の放射光の強度を特定のサンプルマトリックス（例えば、身体組織）中の分析濃度に関連させるモデルを提供するために使用される。このモデルは2セットの例示的測定を用いて構成される。この例示的測定、第1の測定セットである、スペクトルデータ（例えば、選択された波長における放射光強度）を含む「予測セット」と、第2の測定セットである、侵襲性サンプリング技術を用いて決定される高精度の分析物濃度を含む「校正セット」とは同時に得られる。この手順は、分析物濃度の範囲にわたって実施され、校正および予測データセットを提供する。

校正セットおよび予測セットの両方において得られた測定は、例えば、ソフトウェアプログラムを開発する市販の多変量モデルの使用により、多変量分析に供され、最初のモデルを提供する。最初のモデルは予測データに適用され、侵襲性技術によって得られる値と比較され得る分析物濃度値を誘導する。上記の工程を相互に行うことによって、本発明の方法によって得られたデータの分析で使用するシステムアルゴリズムを確立するために使用され得る洗練されたモデルが開発される。

上記の多変量技術はまた、スペクトル情報の分析物濃度との相關を増強し得る光学活性要素（例えば、正相関フィルターシステム）を設計するために使用され得る。特に、多変量分析を用いて得られた解決法は、正相関フィルターシステムについての光学パラメーター（例えば、吸収特性）を決定するために使用され得る。

本発明の実施において、種々の非重複スペクトル領域からの非分析物特異的情報はまた、例えば、各スペクトル走査の規格化、バックグラウンドおよびベースライン干渉の減算、または不正確な測定を検出するために使用されるシグナル値の提供のために、使用される。

身体組織サンプル中の血中分析物濃度を決定する場合、約1320～1340nmにわたるスペクトル領域でなされる測定は、範囲内に主要な吸収バンドが存在しないの

で、非常に影響され減衰されないシグナルを提供する。その範囲内における放射光の強度を回収し測定することによって値が得られ、この値はサンプルを照射するために使用される近赤外光の実際の強度を推定するために使用され得る。この値は、それぞれ個々の走査を規格化し、そして光源の強度の変動を補正するために使用され得、このことは本発明の方法を用いて得られた分析物濃度値の精度に効果を与え得た。

さらに、約1430～1450nmおよび約1930～1950nmにわたるスペクトル領域でなされる測定は、水の近赤外吸収スペクトルでの約1440および1935nmで起こる2つの優位な吸収ピークの結果として、実質的に影響のない非常に減衰されたシグナルを提供する。それらの範囲の1つまたは両方における放射光の強度を回収し測定することによって値が得られ、この値は照射されたサンプルにより全体的に吸収されない近赤外光の実際の強度を推定するために使用され得る。この値は、他の領域において得られた分析物特異的シグナルからのバックグラウンドまたはベースライン情報の減算および／または不正確な測定を検出するための内部参照の提供のために使用され得る。この値は、皮膚のきめおよび年齢で変化する鏡面反射によって起こるペデスタル効果を補正するために、本発明の方法を用いて得られた各スペクトル測定値から減算され得る。

第1の領域（例えば、約1320～1340nmにわたるスペクトル領域）から得られた実質的に減衰されないシグナルの測定と第2の領域（例えば、約1430～1450nmおよび約1930～1950nmにわたるスペクトル領域）から得られた非常に減衰されたシグナルの測定とはまた、拡散反射した反射光を鏡面反射光と比較するために使用され得る。2領域におけるシグナルが相対的に比較可能な値を有し得る場合、組織サンプルを照射するために使用されるほとんどの放射光は皮膚表面から反射され、従って皮膚を透過して血中分析物と相互作用しないようである。この情報は、組織サンプルの適切な機器スキャンが得られることから起こる無効な測定を確認するために使用され得る。

発明の方法は、多くの分光光度計の構成を用いて実施され得る。ここで図1に關して、液体試料中の分析物の濃度を決定する1つの特定の装置は、一般に10で示される。この装置は、約600～約6500nmの範囲の波長の複数別個の非重複領域

を提供する放射光源12を含む。多くの適切な放射光源は当該分野で公知である(例えば、妨害フィルターを横切って進む白熱光源、付属のチョッパーホイールによって変調されたハロゲン光源、レーザー光源、レーザーダイオードアレイ、または高速光放射ダイオード(LED)アレイ)。1つの特定の装置において、放射光源12は、特に近赤外(near-IR)の、典型的には約1100～1350nm範囲の第1の波長領域、一般に約1930～1950nmの範囲の第2の領域、そして典型的には約2000～3500nmの範囲の第3の領域の3つの別の波長領域で放射光を提供する。

装置10もまた、放射光源からの入射光が、分析物を含む試料媒体16との接触を始める試料インターフェース光学手段14を含む。試料媒体に接触した後、拡散反射光として試料から出現するスペクトル変調放射光は集められ、そして第1レンズ系18に送達される。これによって光は第1および第2光路(それぞれ20および22に示される)に進む。第1レンズ系18は、当該分野で公知のような部分反射鏡構成を含み得る。

種々の構成において、試料インターフェース光学手段14は、装置10のインターフェースと媒体16との接近を可能にする(例えば、この発射は装置を試料媒体と直接接觸するように設置することによって実行される)よう設計され得、それにより放射光源を分析される試料の近傍に導く。この発射の後、反射光を光学活性手段(例えば、光収束手段またはビーム偏向光学)を用いて集められる。あるいは、試料インターフェース光学手段14は、遠隔装置配置および操作を可能にするようして装置に接続された光ファイバーウェーブガイドを含み得る。他の構成は提供され、ここで单一の光ファイバー束が、媒体および媒体からの放射光を伝達するためには用いられる。单一束の終端に配置された光極(optrode)は、近赤外放射光を試料媒体16に伝達し、そしてそこから束を通じて装置10に直接戻るスペクトル変調放射光を受ける。サファイヤまたは高級水晶は、上記の光ファイバーウェーブガイドの光学素子として使用され得、これらの物質は近赤外スペクトル範囲で非常に良好な伝達特性を有する。

第1光路20の反射光は、いかなる分析物の濃度にも依存しない特定波長の光を通すように配置された第1フィルター手段22に伝達される。1つの配置では、第1フィルター手段は、近赤外線吸収特性を有する狭いバンド通過フィルターを含

み得、分析物の濃度と実質的に関係のない波長を含む領域の放射光を選択的に通過させる。次いで第1フィルター手段22から出現する放射光は、第1検出手段24に伝達される。第1検出手段への放射光の伝達は、焦点手段26(例えば、コリメーターレンズなど)を介して行われ得る。あるいは、装置10は、第1フィルター手段から放射光を直接受けることができる放射光検出器を含み得る。

第1検出手段は検出し、そして通過した放射光を分析物に依存しない放射光の強度を表す信号に変換する。1つの特定の装置において、第1検出手段24は、約1100から少なくとも約3500nmまでの波長の範囲を1nmごとにスキャンできる硫化鉛光検出器を含む。

第1検出手段から得られる信号は、容易にデジタル信号(例えば、アナログ/デジタル変換器を用いる、分析物に依存しない波長の強度を指示するデジタル信号)に変換され得る。デジタル化された情報は、当該分野で公知のようにマイクロプロセッサへの入力または電気的記憶手段に容易に利用できる。

さらに図1に関して、第2光路22の反射光は、調節可能なフィルター手段28に通され、この調節可能なフィルター手段28は、外部で生じるか、または装置10で生じた信号に対応して調節されるその吸収特性を有することが可能である。調節可能なフィルター手段は一般に、外部信号またはシステム命令により指令されるように、放射光強度を様々に減衰するために調節される吸収特性を有するスクリーンフィルター(例えば、ニュートラルフィルター)を含む。調節可能なフィルター手段28によって提供される減衰の程度は、予め決定された要素に基づいており、この要素は、調節可能なフィルターから放射される放射光が、フィルター通過する前の放射光の強度に関係なく一定値であることを保証するように選択される。1つの特定の装置において、調節可能なフィルター手段により提供された減衰は、第1検出手段24により生じたフィードバック信号により調節される。

調節可能なフィルター手段28から出現する減衰された放射光は、主分析物フィルター30に伝達され、これは放射光源12により発射された波長の各別個の非重複領域からの1つ以上の波長を選択的に通過可能な光学特性を有する。主分析物フィルターを通過した波長は、分析物の濃度と相関を有するように選択される。

第2フィルター手段32は、主分析物フィルターから出現する選択的通過波長が

第2フィルター手段と相互作用するように、主分析物フィルター30に関する装置10で内に配列され、これによって各通過波長の強度は、第2フィルター手段によって独立に減衰される。第2フィルター手段によって提供される減衰は、例えば、ケモメトリックス技術を用いて得られる独立したセットの重み係数(weighting factor)により決定され得る。

1つの特定の構成において、重み係数は、分析物を含む試料から得られる本来のスペクトルの部分最小二乗法または主成分回帰を用いて決定される。第2フィルター手段32は、少なくとも600～3500nmの範囲の放射光を伝達できる適切な基質層を用いて構築され得る。基質層は一般に、当該分野で従来的な1つ以上の金属および/または酸化物の層でコーティングされており、複数の減衰フィルター密度を提供する。このようなコーティングは、当業者に周知の乳濁液または化学蒸着(chemical vapor deposition)(CVD)技術を用いて基質に付与され得る。別の装置では、第2フィルター手段は、光学密度のスペクトル線を有する写真マスクであり、光学密度は主成分回帰または最小二乗分析技術を用いて決定される重さ関数に比例する。

第2フィルター手段による減衰のあと、それぞれの波長は第2検出手段34(例えば、PbS検出器など)に伝達する。上記のように、第2フィルター手段から出現する波長は、焦点手段36(例えば、コリメーターレンズなど)を介して第2検出手段に伝達され得る。あるいは、装置10は第2フィルター手段からの放射光を直接受けることができる放射光検出器を含み得る。

第2検出手段は第2フィルター手段から放射された減衰波長を検出し、そして信号に変換する。次いでこの信号は、分析物の濃度を決定するために分析物特異的アルゴリズムに適用され得る。特に、第2検出手段から得られた信号は、アナログ/デジタル変換器を用いて容易にデジタル信号に変換され得る。デジタル化された情報は、分析物の濃度を提供するために用いられるマイクロプロセッサ(ここで、分析物の濃度は表示デバイスで可視化され得、および/または出力記憶装置で記録され得る)への入力に容易に利用可能である。

装置10は、種々の複合媒体中(例えば、多重スペクトルバックグラウンドを有する水性媒体中)の分析物の濃度を測定するために用いられ得る。1つの適用に

おいて、この装置は血中分析物濃度、特に血中有機分析物(例えば、これらに限定されないが、グルコース、尿素(BUN)、脂質、ビリルビンおよびアルコール)の濃度の決定に用いられる。血中分析物はインピトロ試料媒体(例えば、血液試料)中に存在し得、または装置は組織中の血中分析物を測定するために用いられ得る。しかし、装置10は特に広範な用途(例えば、血中アルコールの測定、または自宅健康管理(例えば、血中グルコースの決定))での使用に適している。

図2に関して、複合水性媒体中の分析物濃度の測定のための別の装置は、一般に60で示される。この装置は、約600～約3500nmの範囲の波長の複数別個の非重複領域を提供する放射光源62を含む。光源62からの放射光は、放射光を受け、そしてビーム経路中に方向付けるための、および/または選択された波長を通過させるための光学的活性手段64に伝達される(例えば、コリメーターレンズ、選択的ろ過手段など)。

手段64から出る近赤外放射光は、ビーム分割器66を通って伝達される (communicated)。ここで、放射光は、68および70でそれぞれ示される2つのビームに分割され、ビーム分割器66からの第1のビーム68は、未知の濃度の目的の分析物を含む試料媒体72に伝達される。図2では、試料媒体72は、目的の近赤外範囲での放射光を伝達する能力のある適切な基質から形成される試料細胞を含む。1つの場合では、試料は血液血清試料を含み得、ここで、これは血液分析物の濃度を決定することが望まれる。また、第1のビーム68は、試料表面(例えば、組織表面)へ、直接の界面手段または間接の界面手段(例えば、上記のような光ファイバーウェーブガイド手段)を用いて、伝えられ得る。この様式では、組織試料中に存在する血液分析物の濃度が、組織試料と相互作用している放射光の吸収スペクトルの反射近赤外測定を用いて、非侵襲的に決定され得る。

次いで、放射光(試料(例えば、目的の分析物)の構成要素と相互作用するスペクトル的に修飾された放射光を含む)は、集められ、そしてビーム経路中に配置される光移動セル74に向けられる。光移動セル74は、放射光を受け、そして目

的の分析物の濃度と高い相関を有しあつ試料中に存在する干渉成分と実質的に相関が無い1つ以上の波長を選択的に増幅するのに十分な吸収スペクトルを有する正相関フィルター系 (a positive correlation filter system) を含む。正相関

フィルター系は、従って、測定バックグラウンドについての情報、および装置変更、または干渉効果の修正に使用され得る情報と同様に、分析物-特定情報を与える多くの選択された波長範囲を通す。光伝達セル74から出る放射は、スペクトル的に修飾された放射光を、その放射光の強度を表すシグナルに変換するための検出手段76によって受け取られる。検出手段は、広いスペクトル光検出器（例えば、PbS光検出器など）を含み得る。

さらに、図2を参照すると、ピーム分割器66からの第2のピーム70は、ピーム経路中に配置される光学活性要素78に伝達される。1つの形状では、光学活性要素78は、近赤外波長の選択された範囲にわたって、放射光を等しく弱めるのに十分な吸収特性を有するニュートラルフィルター手段を含む。別の形状では、光学活性要素78は、光学変換セル要素74の吸収スペクトルと同一の吸収スペクトルを有する正相関フィルター系を含む光学変換セルである。光学活性要素78から出る放射光は、放射光をその強度を表すシグナルへ変換するための検出手段80によって受け取られる。

正相関フィルター系は、特別の分析物濃度の高い相関を有する1つ以上の波長を選択的に増幅する能力のある吸収特性を与える光学活性被覆を有する单一の基質層から形成され得る。特に、系の形状、正相関フィルターは、複数のフィルター層（各層は、所望の吸収特性を与えるのに適した選択されたフィルター密度、および／またはフィルター厚さを有する）を含む。1つの場合では、系の少なくとも1つの層は、因子手段を計量する波長を含むフィルター密度および／または厚さを有する、ここで、重み係数は、選択された試料媒体中の分析物濃度を有する通過波長の増幅された正の相関を与える。

次いで、検出手段76および80によって生成するシグナルは、それらのシグナルを、ソース62から出てかつ試料から出るスペクトル的に修飾された放射光に対応する放射光の強度比を表示するデジタルシグナルに変換するための手段82に伝え

られる。この様式では、ソース62から出る放射光の強度における変化は、測定中に系から得られる潜在的な誤りの原因を除去するために修正され得る。さらに、シグナル比は、次いで、デジタル形式に変換され、そして内部マイクロプロセッサー84系、または当該分野で公知の方法をもちいる関連する系を用いて分析物濃度を決定し得ることが理解される。

所望ならば、マイクロプロセッサーは、ケモメトリックスアルゴリズムのシグナル比への応用によって、分析物濃度を計算するようにプログラムされ得る。適切なアルゴリズムは、上記のケモメトリックス技術（例えば、目的の分析物の元のスペクトルの最小二乗法分析または回転主成分分析）を用いて、決定され得る。

本発明は、その好ましい特定の実施態様について記載されているけれども、以上の記載および以下の実施例は、例証することを意図しており、本発明の範囲を制限しないことが理解されるべきである。本発明の範囲内の他の局面、利益および変形が本発明に属することが、当業者に明白である。

#### 実施例

非侵襲性グルコース測定が、本発明の方法を用いて得られた。特に、約1100nm～3500nmの近赤外領域での反射光学測定が実行された。タンゲステン-水銀(W-Hg)放射光供給源、硫化鉛(PbS)検出器、および走査速度nm/0.4秒を有する装置を用いるスペクトル走査が、ボランティアの被験者の前腕から集められた。

多くの特定のスペクトル範囲が、前腕組織走査からのグルコース濃度を決定するのに使用され得る情報を含むものとして同定された。インピトロ血液グルコース濃度測定を侵襲的に得られるのと並行して、特定の領域がインピボグルコース耐性研究から決定された。特に、インピボ耐性研究の間に採取された時間依存走査を図3で記述した。図3に見られるように、約2120～2180nmの範囲にわたる反射強度差における著しい変化が、研究の時間経過の間に記録された。これらの変化は、耐性試験の間の血液グルコースレベルの増加と直線関係で増加し、2120～2180nmの範囲がグルコース特異的スペクトルの情報を含むことを示す。

一端、特定のスペクトル範囲が同定されると、4つの別個のスペクトル範囲か

らの情報を用いて、非侵襲性グルコース測定が得られる。第1のスペクトル範囲は、約1320～1340nmで起こる放射光を含む。この範囲は、非常に高度に反射されたシグナルを与え、そしてこの範囲内に、主なグルコース吸収バンドは無い。第1のスペクトル範囲から得られる情報は、放射光供給源および機械的な振動による変動を修正するために、各々の個々の走査を標準化するのに使用され得る。

第2のスペクトル範囲は、約1440～1460nm、または約1940～1960nmのどちらかで起こる放射光を含んだ。これらの範囲は、拡散反射光を弱める水バンドの高吸収に起因する、実質的に非反射のシグナルを与える。これらの範囲から得られる情報は、他の測定からのバックグラウンドおよびベースラインの差し引きに使用され得る。これらの測定は、鏡面反射シグナル値によって引き起こされる変動を考慮するための基礎的調整を可能にする。

第3の範囲は、約1670～1690nmで起こる放射光を含んだ。この範囲は、グルコース振動倍音バンドの存在に起因する分析物－特定情報を与える。

第4の範囲は、約2120～2280nmで起こる放射光を含んだ。この範囲は、グルコース結合振動バンドに起因する分析物特異的情報を与える。

第1の範囲から得られるシグナルは、他の領域のシグナルを標準化するのに、使用された。この方法は、各々のスペクトル走査で繰り返される際、光供給源変更に関連する問題を除去し、そして、内部参照を与えるのに役立つ。従って、光学界面（例えば、被検体の配置）の違いによって引き起こされる測定変動は、実質的に低減される。

バックグラウンド情報は、第3および第4の分析物特異的範囲で得られたシグナルから第2の範囲で得られたシグナルを差し引きすることによって、除去された。この様式では、皮膚組織および年齢で変わる鏡面反射によって引き起こされる基礎的効果が修正された。

標準化され、そしてベースライン修正された第3および第4の範囲からのシグナルは、分析ケモメトリックス分析に適用された。図4は、第2および第3の範囲中のシグナル間の標準化された相違を記述する。

図4で記述された結果によってわかり得るように、血液グルコースレベルの増

加は、2つの範囲間のシグナル差の増加をもたらす。

【図1】

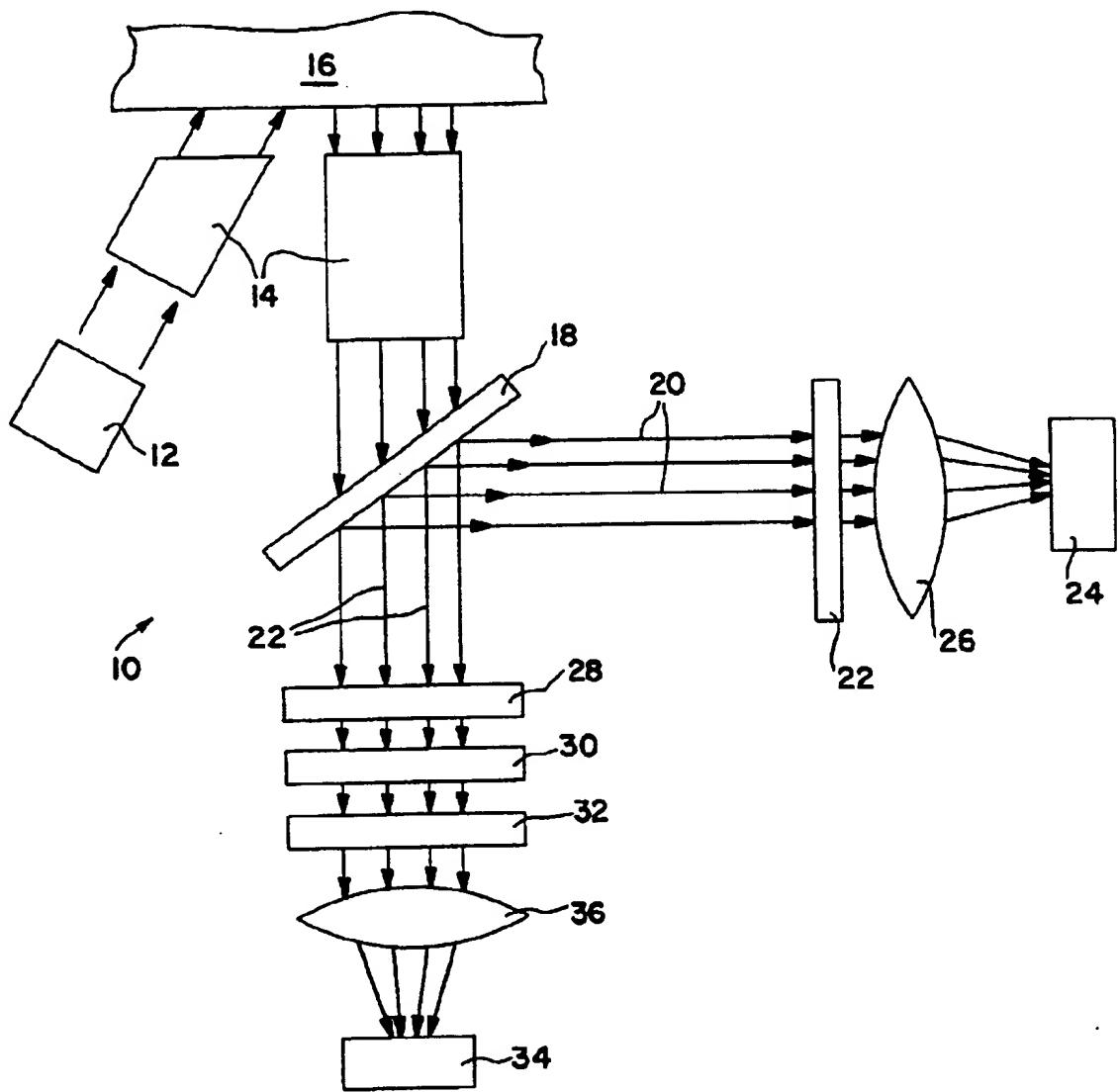


FIG. I

【図2】

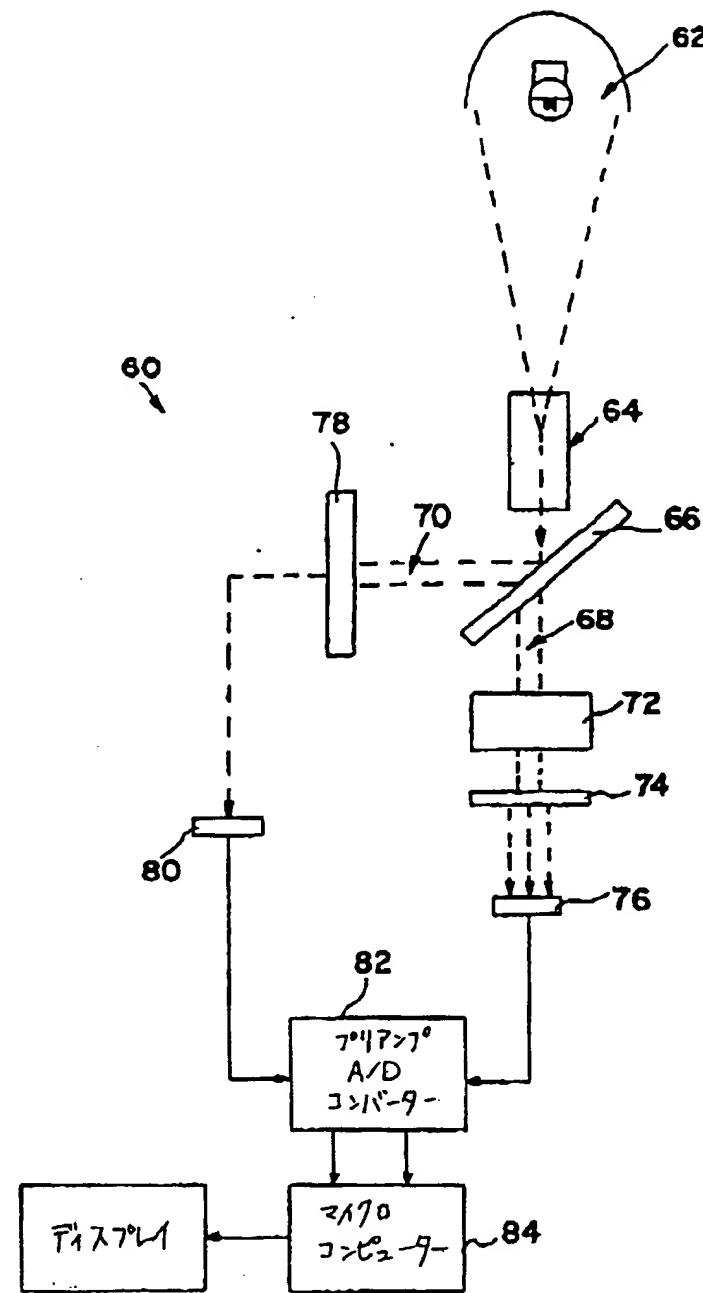


FIG.2

【図3】

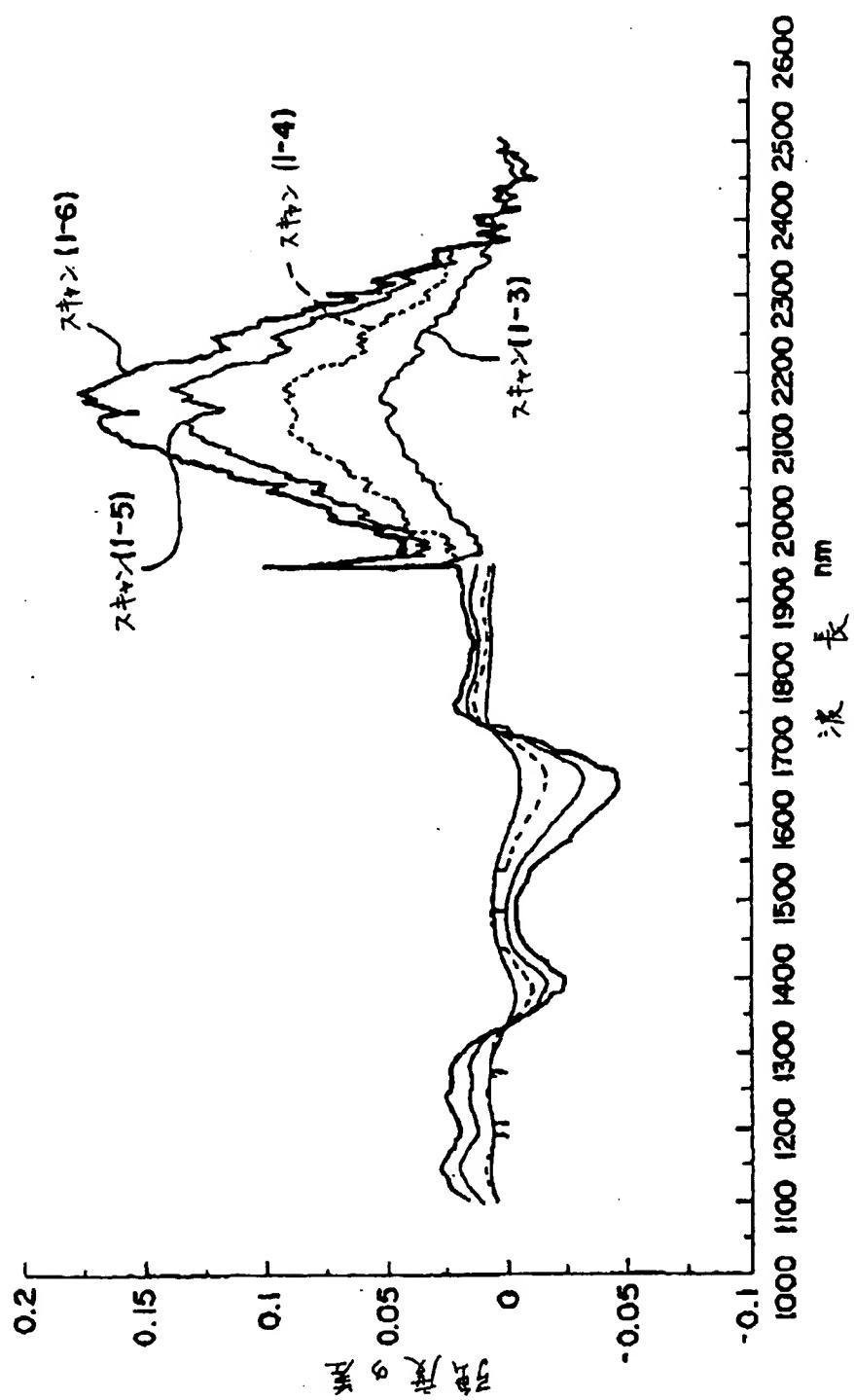
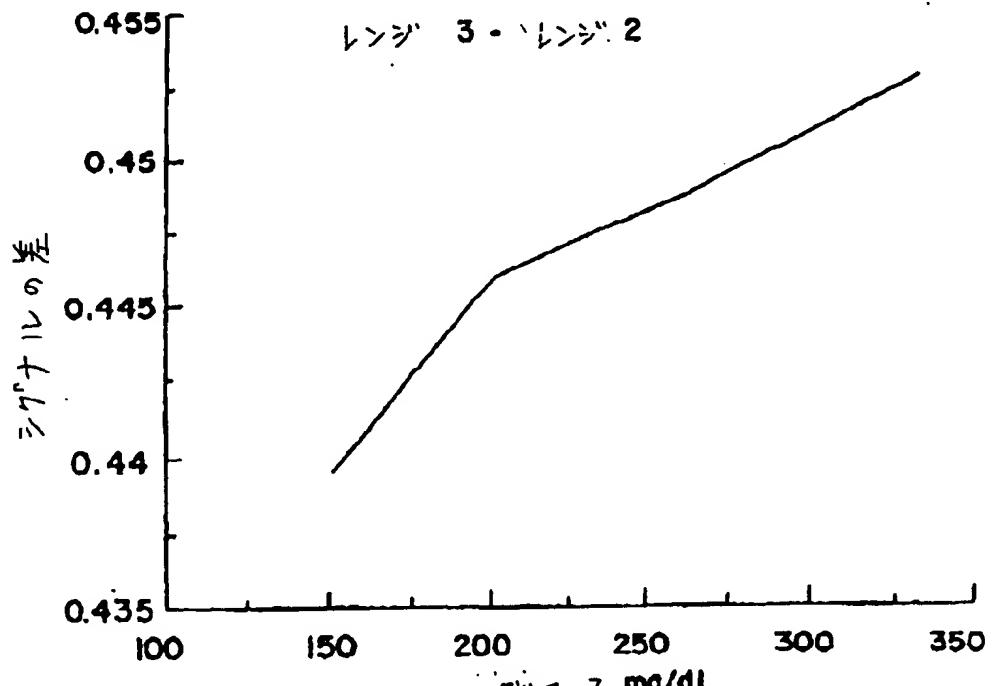


FIG. 3

【図4】



レンジ1で規格化されたシグナル

FIG. 4

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No.  
PCT/US 97/01370

|  |   |  |
|--|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER<br>IPC 6 G01N21/35 G01N21/31 A61B5/00  |   |  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |   |  |
| B. FIELDS SEARCHED<br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbol)<br>IPC 6 G01N   |   |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  |   |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)   |   |  |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT   |   |  |
| Category   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
| A  | US 4 882 492 A (SCHLAGER KENNETH J) 21 November 1989<br>cited in the application<br>see column 2, line 59 - column 3, line 36<br>see column 3, line 46 - column 5, line 19<br>see figure 1<br>--- | 1,2,6,<br>10-12  |
| A  | US 3 821 550 A (PRIEST M) 28 June 1974<br>see column 2, line 33 - line 52<br>see figure 1<br>---  | 1  |
| A  | US 5 242 602 A (RICHARDSON JOHN ET AL) 7 September 1993<br>cited in the application<br>see column 4, line 47 - column 6, line 62<br>---   | 8,9,17,<br>20,21   |
|  |   | -/-  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.   |   | <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>'E' earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>'L' document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>'Z' document member of the same patent family</p> |   |  |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>23 May 1997   |   | Date of mailing of the international search report<br><br>30.05.97             |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.O. 5818 Patentam 2<br>NL - 2230 HV Rijswijk<br>Tl. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl.<br>FAC (+31-70) 340-3016   |   | Authorized officer<br><br>Kranetz, E   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|                 |                     |
|-----------------|---------------------|
| Inte            | rnal Application No |
| PCT/US 97/01370 |                     |

| C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|---|---|-----------------------|
| Category  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| A   | EP 0 631 137 A (STARK EDWARD W) 28<br>December 1994<br>see page 4, line 39 - page 5, line 17<br>see page 6, line 6 - line 29<br>see figure 2<br>--- | 13,14,<br>22-24       |
| E   | EP 0 757 243 A (INSTRUMENTATION METRICS<br>INC) 5 February 1997<br>see page 9, line 47 - page 12, line 48<br>see claims; figures<br>-----           | 13,14,<br>22-24       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(Information on patent family members)

Int'l Application No  
PCT/US 97/01370

| Parent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |          | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|----------|------------------|
| US 4882492 A                           | 21-11-89         | NONE                    |          |                  |
| US 3821550 A                           | 28-06-74         | NONE                    |          |                  |
| US 5242602 A                           | 07-09-93         | AU 3319793 A            | 09-09-93 |                  |
|  |                  | BR 9300730 A            | 08-09-93 |                  |
|  |                  | CA 2090020 A            | 05-09-93 |                  |
|  |                  | CN 1079301 A            | 08-12-93 |                  |
|  |                  | EP 0559385 A            | 08-09-93 |                  |
|  |                  | JP 6066718 A            | 11-03-94 |                  |
|  |                  | NZ 245904 A             | 28-03-95 |                  |
|  |                  | ZA 9301218 A            | 17-09-93 |                  |
| EP 0631137 A                           | 28-12-94         | NONE                    |          |                  |
| EP 0757243 A                           | 05-02-97         | CA 2169881 A            | 01-02-97 |                  |

---

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L  
U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF  
, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, S  
Z, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD  
, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ  
, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN,  
CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, G  
E, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR  
, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, P  
L, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK  
, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN

(72) 発明者 マリン, ステファン エフ.  
アメリカ合衆国 アリゾナ 85048, フエ  
ニックス, エス. フォース ストリート

16228

